

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levviac 400 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukken tablet består af 400 mg telithromycin.

En liste over samtlige hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Lys orange, aflang, bikonveks tablet præget med H3647 på den ene side og 400 på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Når Levviac ordineres skal generelle retningslinjer vedrørende rationel brug af antibiotika følges samt lokal forekomst af resistens (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Levviac er indiceret til behandling af følgende:

Patienter på 18 år og opefter:

- Pneumoni, mild eller moderat (se pkt. 4.4)
- Ved behandling af infektioner forårsaget af kendte eller suspekte beta-laktam og/eller makrolidresistente stammer (i henhold til tidligere patient forløb eller nationale og/eller regionale resistensdata) dækket af det antibakterielle spektrum af telithromycin (se pkt. 4.4 og 5.1):
 - Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis
 - Akut sinuitis

Patienter i alderen fra 12 år og opefter:

- Tonsilitis/pharyngitis, forårsaget af *Streptococcus pyogenes* som alternativ når beta-laktam antibiotika ikke er egnet i lande/regioner med en signifikant prævalens af makrolidresistent *S. pyogenes*, medieret via ermTR eller mefA (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Anbefalet dosis 800 mg én gang daglig, dvs. 2 tabletter à 400 mg én gang daglig. Tabletterne bør synkes hele smmen tilstrækkelig vandmængde. Tabletterne kan tages med maden eller uden. Det bør overvejes at give Levviac ved sengetid for at reducere den potentielle følgevirkning synsforstyrrelser og tab af bevidsthed (se pkt. 4.4)

Patienter på 18 år og opefteralt efter indikation er behandlingen som følger:

- Pneumoni: 800 mg én gang daglig i 7-10 dage
- Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis: 800 mg én gang daglig i 5 dage.
- Akut sinuitis: 800 mg én gang daglig i 5 dage.
- Tonsilitis/Pharyngitis forårsaget af *Streptococcus pyogenes* 800 mg én gang daglig i 5 dage.

Patienter 12-18 år gamle er behandlingen som følger

- Tonsilitis/Pharyngitis forårsaget af *Streptococcus pyogenes* 800 mg én gang daglig i 5 dage.

Ældre:

Dosisjustering til ældre baseret på alder alene er ikke nødvendig.

Børn:

Anvendelse af Levviax anbefales ikke til børn under 12 år på grund af mangel på data om sikkerhed og effekt (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion:

Dosisjustering til patienter med mild, eller moderat nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig. Levviax anbefales ikke som første valg til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller til patienter med både alvorlig nedsat nyrefunktion og samtidig nedsat leverfunktion, da en optimal dosering (600 mg) ikke er mulig. Hvis behandling med telithromycin er nødvendig, kan disse patienter behandles med alternative daglige doseringer på 800 mg og 400 mg, begyndende med en dosis på 800 mg.

Til patienter i hæmodialyse bør dosis justeres, så Levviax 800 mg gives efter hver dialysebehandling (se også pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion:

Dosisjustering til patienter med mild, moderat eller alvorlig nedsat leverfunktion er ikke nødvendig, medmindre nyrefunktionen er alvorligt nedsat, der er dog begrænsede erfaringer hos patienter med nedsat leverfunktion. Som følge heraf bør Levviax anvendes med forsigtighed (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion og/eller leverfunktion, er samtidig administration af Levviax og stærke CYP3A4 hæmmere, såsom protease hæmmere eller ketoconazol, kontraindiceret.

4.3 Kontraindikationer

Levviax er kontraindiceret til patienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

Overfølsomhed overfor det aktive stof, overfor en eller flere makrolidantibiotika eller overfor nogen af indholdsstofferne i Levviax.

Levviax må ikke anvendes til patienter med tidligere hepatitis og/eller gulsot forbundet med anvendelse af telithromycin.

Samtidig administration af Levviax og et eller flere af følgende stoffer er kontraindiceret: cisaprid, sekalealkaloider (såsom ergotamin og dihydroergotamin), pimozid, astemizol , ogterfenadin (se pkt. 4.5).

Levviax bør ikke anvendes samtidigt med simvastatin, atorvastatin og lovastatin. Behandling med disse stoffer bør afbrydes under behandling med Levviax (se pkt. 4.5).

Levviax er kontraindiceret hos patienter med medfødt eller familieanamnetisk forlænget QT syndrom (hvis ikke udelukket ved EKG) og hos patienter med erkendt forlænget QT interval.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som for macrolider, grundet potentiale for øgning af QT intervallet, bør Levviax anvendes med forsigtighed til patienter med coronare hjertesygdomme, ventrikulære arytmier ukorrigeret hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi, bradykardi (< 50 / min), eller under samtidig administration af Levviax med QT interval forlængende midler eller potente CYP3A4 inhibitorer såsom protease hæmmere og ketoconazol.

Som ved næsten alle antibiotika kan diarré, især hvis den er alvorlig, vedvarende og/eller blodig, under og efter behandling med telithromycin, være forårsaget af pseudomembranøs colitis. Hvis

pseudomembranøs colitis mistænkes, skal behandling med Levviax skal stoppes omgående og patienten skal i understøttende og/eller specifik behandling.

Forværring af myasthenia gravis er rapporteret hos patienter behandlet med telithromycin og denne forværring er nogle gange indtruffet indenfor få timer efter første dosis.

Rapporter har omfattet død og livstruende akut hurtigt indtrædende respiratorisk svigt (se pkt. 4.8).

Almindeligvis er der i kliniske studier med telithromycin observeret forandringer i leverenzymmer. Der er rapporteret om post-marketing tilfælde af alvorlig hepatitis og leversvigt, inklusive fatale tilfælde (som generelt er blevet associeret med underliggende alvorlige sygdomme eller anden samtidig medicinering) (se pkt. 4.8). Disse leverreaktioner blev observeret under eller umiddelbart efter behandling og var i de fleste tilfælde reversible efter seponering af telithromycin.

Patienter bør rådes til at stoppe behandlingen eller kontakte deres læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på leverlidelse såsom anoreksi, icterus, mørkfärvning af urinen, kløe eller øm abdomen.

Levviax bør grundet begrænset erfaring anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat lerverfunktion (se pkt. 5.2).

Levviax kan forårsage synsforstyrrelser specielt ved at nedsætte akkomodationsevnen samt evnen til at frigøre akkomodation. Synsforstyrrelser, inklusive sløret syn, vanskelighed ved at fokusere samt diplopia. De fleste hændelser var milde til moderate; imidlertid har alvorlige tilfælde været rapporteret (se pkt. 4.7 og 4.8).

Der har været rapporteret post-marketing bivirkninger af forbigående tab af bevidsthed inklusive nogle tilfælde associeret med vagus syndrom (se pkt. 4.7 og 4.8).

Det bør overvejes at give Levviax ved sengetid for at reducere den potentielle følgevirkning synsforstyrrelser og tab af bevidsthed.

Levviax bør ikke anvendes under og 2 uger efter behandling med CYP3A4 inducere (såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, St John's wort). Samtidig behandling med disse lægemidler vil sandsynligvis resultere i subterapeutiske koncentrationer af telithromycin og udgør derfor en risiko for behandlingssvigt (se pkt. 4.5).

Levviax er en hæmmer af CYP3A4 og bør kun anvendes under specifikke omstændigheder under behandling med andre lægemidler der metaboliseres af CYP3A4.

Det er specielt vigtigt i områder med høj incidens af erythromycin A resistens at tage evolutionen af følsomhedsmønstret for telithromycin og andre antibiotika i betragtning.

Ved pneumoni er der påvist effekt hos et begrænset antal patienter med risikofaktorer såsom *pneumococ bacteriæmi* eller alder mere end 65 år.

Erfaringen for behandling af infektioner forårsaget af penicillin/eller erythromycin resistente *S. pneumoniae* er begrænset, men indtil nu har klinisk effekt og eradikationsrate være ens sammenlignet med behandling af følsomme *S. pneumoniae*. Der bør udvises forsigtighed, når *S. aureus* er mistænkt patogen og der er sandsynlighed for erythromycin resistens baseret på lokal epidemiologi.

L. pneumophila er meget følsom overfor telithromycin *in-vitro*, imidlertid er den kliniske erfaring med behandling af pneumoni forårsaget af *legionella* begrænset.

Som for macrolider er *H. influenzae* klassificeret som intermediært følsom. Dette bør medtages når infektioner forårsaget af *H. influenzae* skal behandles.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er udelukkende udført interaktionsstudier med voksne.

- **Levviaks virkning på andre lægemidler:**

Telithromycin er CYP3A4-hæmmer og i en svag CYP2D6-hæmmer. *In-vivo* forsøg med simvastatin, midazolam og cisaprid viste poetnt hæmning af intestinal CYP3A4 og moderat hæmning af hepatiske CYP3A4. Hæmningsgraden af forskellige CYP3A4 substrater er vanskelig at forudsige, Levviax bør derfor ikke anvendes under behandling med andre midler, der er CYP3A4 substrater, med mindre at plasmakoncentrationerne af CYP3A4 substrat, effekten eller bivirkninger nøje kan monitoreres. Alternativ skal behandlingen med CYP3A4 substrat afbrydes under behandling med Levviax.

Lægemidler med potentiale til at forlænge QT interval

Levviax forventes at forøge plasmakoncentrationerne af cisaprid, pimozid, aztemizol og terfenadin. Dette kunne resultere i QT interval forlængelse og hjertearytmier inklusiv ventriculær takycardi, ventriculær fibrillation og torsades de pointes. Samtidig administration af Levviax og nogen af disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Forsigtigheden bør skærpes når Levviax administreres til der får anden medicin med potentiale til at forlænge QT intervallet (se pkt. 4.4).

Sekalealkaloidderivater (fx ergotamin og dihydroergotamin):

Ved ekstrapolering fra erythromycin A og josamycin kan samtidig medicinering med Levviax og sekalealkaloidderivater føre til alvorlig vasokonstriktion ("ergotisme") med mulig nekrose i ekstremiteterne. Kombinationen er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Statiner

Når simvastatin blev administreret samtidig med Levviax, steg simvastatin C_{max} 5,3 gange og simvastatin AUC steg 8,9 gange, Simvastatinsyre C_{max} steg 15 gange og simvastatinsyre AUC steg 11 gange. *In-vivo* interaktionsforsøg med andre statiner er ikke udført, men Levviax kunne bevirke en lignende interaktion med lovastatin og atorvastatin, en mindre interaktion med cerivastatin og lille eller ingen interaktion med pravastatin og fluvastatin. Levviax må ikke anvende samtidig med simvastatin, atorvastatin og lovastatin. Behandling med disse midler skal afbrydes under Levviax behandling. Cerivastatin bør anvendes med forsigtighed og patienterne skal monitoreres omhyggeligt for tegn og symptomer på myopati.

Benzodiazepiner

Ved samtidig administration af midazolam med Levviax steg midazolam AUC 2,2 gange efter intravenøs administration af midazolam og 6,1 gang efter oral administration. Midazolam halveringstiden steg ca. 2,5 gange. Oral administration af midazolam samtidig med Levviax bør undgås. Intravenøs dosis af midazolam justeres efter behov og patienten skal monitoreres. De samme forsigtighedsregler skal også iagttages for andre benzodiazepiner, der metaboliseres af CYP3A4, specielt triazolam men også i mindre udstrækning alprazolam. For de benzodiazepiner som ikke metaboliseres via CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) er interaktion med telithromycin usandsynlig.

Cyclosporin, tacrolimus, sirolimus

På grund af dets CYP3A4 hæmningspotentiale, kan telithromycin øge blodkoncentrationerne af disse CYP3A4 substrater. Derfor når telithromycin gives til patienter, der allerede får nogen af disse immunsupprimerende stoffer, cyclosporin, tacrolimus eller sirolimus skal koncentrationerne monitoreres omhyggeligt og deres dosis nedsættes om nødvendigt. Når telithromycin behandlingen afsluttes skal cyclosporin, tacrolimus eller sirolimus koncentrationen igen omhyggeligt monitoreres og dosis øges efter behov.

Metoprolol

Når metoprolol (et CYP2D6 substrat) blev administreret samtidig med Levviax, var der en let stigning på ca 38% af C_{max} og af AUC for metoprolol, der var imidlertid ingen effekt på metoprolols eliminationshalveringstid. Den forhøjede eksposition af metoprolol kan være af klinisk betydning for patienter med hjertefejl, som behandles med metoprolol. Hos disse patienter bør samtidig administration af Levviax og metoprolol, et CYP2D6 substrat, ske med forsigtighed.

Digoxin:

Levviac øger plasmakoncentrationen af digoxin. Minimumsværdierne i plasma, C_{max} , AUC og renal clearance steg med henholdsvis 20%, 73%, 37% og 27% hos raske forsøgspersoner. Trods dette er der ingen signifikante ændringer i EKG-parametrene, og der er ikke set tegn på digoxin-toksicitet. Alligevel bør kontrol af se-digoxinniveauet overvejes ved samtidig anvendelse af digoxin og Levviac

Teofyllin:

Der er ikke nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem Levviac og teofyllin, når dette gives som retardformulering. Hvis begge lægemidler skal anvendes samtidig, skal de indtages med 1 times interval for at undgå mulige bivirkninger fra mavetarmkanalen fx kvalme og opkastning.

Perorale antikoagulantia

Øget antikoagulationsaktivitet er set hos patienter, der behandles samtidigt med antikoagulantia og antibiotika, telithromycin indbefattet. Mekanismerne er ikke fuldstændigt kendt. Selv om Levviac har ingen klinisk relevant farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med warfarin efter enkelt-dosis administration, hyppigere monitorering af protrombintid/INR (International Normalised Ratio) værdier bør overvejes under samtidig behandling.

Perorale kontraceptiva

Der er ikke set farmakodynamiske eller klinisk relevant farmakokinetisk interaktion med lavdosis trifasiske perorale kontraceptiva hos raske forsøgspersoner.

- **Andre lægemidlers virkning på Levviac:**

Under samtidig administration af rifampicin og telithromycin i gentagne doser var C_{max} og AUC for telithromycin i gennemsnit nedsat med henholdsvis 79% og 86%. Derfor vil samtidig administration af CYP3A4 inducere (fx rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, St Johns wort) sandsynligvis resultere i subterapeutiske koncentrationer af telithromycin og tab af effekt. Induktionen aftager gradvist over 2 uger efter ophør af behandling med CYP3A4 inducere. Levviac bør ikke anvendes under og 2 uger efter behandling med CYP3A4 inducere.

Interaktionsforsøg med itraconazol og ketoconazol, to CYP3A4 inhibitorer, viste at maximum plasmakoncentrationerne for telithromycin steg henholdsvis 1,22 og 1,51 gange og AUC henholdsvis 1,54 og 2,0 gange. Disse ændringer i telithromycins farmakokinetik nødvendiggør ikke dosisjustering, da telithromycin ekspositionen forbliver indenfor et veltoleret interval. Ritonavirs virkning på telithromycin er ikke undersøgt og kunne medføre en større stigning i telithromycin ekspositionen. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed

Ranitidin (indtaget 1 time før Levviac) og antacida indeholdende aluminium og magnesiumhydroxid har ingen klinisk relevant påvirkning af telithromycins farmakokinetik

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af Levviac til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Levviac bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Telithromycin udskilles i modermælk hos dyr, i koncentrationer på ca. 5 gange af maternel plasmakoncentration. Der findes ingen tilgængelige oplysninger på mennesker. Levviac bør ikke anvendes under amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Levviac kan forårsage uønskede virkninger så som synsforstyrrelser, som kan nedsætte evnen til at udføre visse opgaver. Der er endvidere rapporteret sjældne tilfælde af forbigående bevidsthedstab, hvilke kan være forudgået af vagus symptomer (se pkt. 4.8). På grund af de potentielle

synsvanskeligheder eller tab af bevidsthed, bør patienterne tilstræbe at minimere aktiviteter såsom at køre bil, betjene tunge maskiner eller påtage sig andre risikobetonede aktiviteter under behandling med Levviax. Hvis patienterne oplever synsforstyrrelser eller tab af bevidsthed under behandling med Levviax, bør de ikke køre bil, betjene tunge maskiner eller påtage sig andre risikobetonede aktiviteter (se pkt. 4.4 og 4.8).

Patienterne bør informeres om at disse uønskede virkninger kan fremkomme allerede ved den første dosis af medicinen. Patienterne bør manes til forsigtighed overfor de mulige virkninger af disse hændelser på evnen til at køre bil eller til at betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hos 2461 patienter behandlet med telithromycin i fase III kliniske forsøg, blev følgende bivirkninger, der muligvis eller sandsynligvis kunne relateres til telithromycin rapporteret. Dette er vist nedenfor.

Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

Systemorganklasser	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100, < 1/10$	Usædvanlig $\geq 1/1.000, < 1/100$	Sjældent $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Meget sjældent $< 1/10.000$
Sygdomme i blod og lymfesystem			Eosinofili		
Sygdomme i nervesystemet		Svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser	Vertigo, somnolens, nervøsitet, søvnløshed	Forbigående bevidsthedstab, paræstesi	Parosmi
Øjensygdomme			Sløret syn	Dobbeltsyn	
Hjerte-karsygdomme			Blussen, palpitationer	Atrieflim, arytmier, hypotension, bradykardi	
Gastrointestinale sygdomme	Diarré	Kvalme, opkastning, gastrointestinale smerter, flatulens	Peroral <i>Candida</i> infektion, stomatitis, anoreksi, obstipation		Pseudomembranøs colitis
Sygdomme i lever og galdeveje		Forhøjede leverenzymmer (ASAT, ALAT, basisk fosfatase)	Hepatitis	Cholestatisk icterus	
Sygdomme i hud og subkutane væv			Udslæt, urticaria, pruritus	Eksem	Erythema multiforme
Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv					Muskelkramp
Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme		Vaginal <i>Candida</i> infektion			

Synsforstyrrelser ($< 1\%$) i forbindelse med brug af Levviax, inklusive sløret syn, svært ved at fokusere og diplopi, var mest milde til moderate. Det viste sig typisk indenfor få timer efter den første eller anden dosis, gentog sig efter efterfølgende doser, varede i flere timer og var fuldt reversibelt enten under behandling eller efter ophør af behandling. Disse tilfælde forbindes ikke med tegn på øjenabnormalitet (se pkt. 4.4 og 4.7).

I kliniske forsøg var effekten på QTc ringe (gennemsnitlig ca 1 msec). I sammenlignende kliniske forsøg, blev lignende virkninger som observeret under clarithromycin set på en on-terapi $\Delta QTc > 30$ msec hos henholdsvis 7,6% og 7% af tilfældene. Ingen patienter i nogen af grupperne viste en $\Delta QTc > 60$ msec. Der var ingen rapporter på TdP eller andre alvorlige ventriculære arytmier eller relateret syncope i det kliniske program, og der blev ikke fundet risiko subgrupper

Fra erfaringen i markedsføringsperioden er følgende reaktioner blevet rapporteret (frekvens ukendt):

- Forstyrrelser i immunsystemet: Angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner inklusive anafylaktisk shock.
- Gastrointestinale sygdomme: Pankreatitis.
- Hjertesygdomme: QT/QTc interval forlængelse.
- Sygdomme i lever- og galdeveje: Alvorlig hepatitis og leversvigt (se pkt. 4.4).
- Sygdomme i nervesystemet: Tilfælde af hurtigt indsættende eksacerbation af myastenia gravis er rapporteret (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.9 Overdosering

I tilfælde af akut overdosering skal mavens indhold tømmes . Patienten bør observeres nøje og symptomatisk og understøttende behandling kan gives.

Tilstrækkelig væskebalance bør opretholdes. Blodelektrolytter (specielt kalium) skal kontrolleres og grundet risikoen for forlængelse af Qtinterval og øget risiko for arytmier skal EKG måling finde sted.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Macrolider, lincosamider og streptogramin, ATC-kode: J01FA15

Telithromycin er et semisyntetisk derivat af erythromycin A, og tilhører gruppen af ketolider, en ny gruppe af antibakterielle midler beslægtet med macrolider.

Virkningsmekanisme

Telithromycin hæmmer proteinsyntesen ved at virke på ribosom-niveauet.

Telithromycins affinitet til den bakterielle 50S ribosom subunit er 10 gange højere end for erythromycin A, hvis stammerne er følsomme over for erythromycin A. Over for erythromycin A resistente stammer udviser telithromycin på grund af en MLS_B resistensmekanisme i den bakterielle 50S subunit en 20 gange så høj affinitet sammenlignet med erythromycin A.

Telithromycin påvirker ribosomoversættelsen på det 23S ribosomale RNA-niveau, hvor det interagerer med område V og II. Desuden er telithromycin i stand til at blokere dannelsen af de 50S og 30S ribosomale subunits.

Breakpoints

Det anbefalede MIC breakpoint for telithromycin, hvor følsomme bakterier adskilles fra intermediært følsomme bakterier og intermediært følsomme bakterier fra resistente bakterier, er:

Følsomme $\leq 0,5$ mg/l, resistente > 2 mg/l

Antibakterielt spektrum

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistensudviklingen er ønskelig, specielt ved behandling af alvorlige infektioner. Hvis nødvendigt, bør der søges ekspert bistand hvis lokal prævalens af resistens er af en sådan karakter, at anvendelse af stoffet i det mindste for nogle typer af infektioner er diskutabel.

Denne information giver kun en tilnærmet vejledning over sandsynligheden for om en mikroorganisme vil være følsom over for telithromycin

Almindeligt følsomme arter Aerobe Gram-positive bakterier <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin følsomme (MSSA)* Lancefield gruppe C og G streptococci (β hæmolytisk) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Viridans gruppe streptococci
Aerobe Gram-negative bakterier <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Andre <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter, for hvilke erhvervet resistens kan udgøre et problem Aerobe Gram-positive bakterier <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin følsomme (MSSA)* <i>Streptococcus pyogenes</i> * Aerobe Gram-negative bakterier <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
Arveligt betingede resistente organismer Aerobe Gram-negative bakterier <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinisk effekt er blevet vist ved følsomme isolater til godkendte indikationer.

\$ Naturlig intermediate følsomhed

+**Blandt MRSA er raten af MLSB resistente stammer mere end 80%, telithromycin er ikke aktiv overfor MLS_{BC}.

Resistens

Telithromycin inducerer ikke *in vitro* MLSB resistens over for *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus pyogenes*, en egenskab der tilskrives 3 ketonfunktioner. Udvikling af *in vitro* resistens over for telithromycin på grund af spontan mutation er sjælden. Hovedparten af MRSA er resistente overfor erythromycin A ved en konstitutiv MLSB mekanisme.

In-vitro forsøg viste at telithromycin er påvirket af erythromycin ermB eller mefA beslægtede resistensmekanismer men i mindre udstrækning end erythromycin. Mens ekspositionen af telithromycin bevirkede pneumokok mutanter med forhøjede MICværdier, forblev MICværdierne indenfor foreslåede følsomhedsinterval.

For *Streptococcus pneumoniae* er der ikke kryds- eller co-resistens mellem telithromycin og andre antibakterielle klasser inklusive erythromycin A og/eller penicillinresistens.

For *Streptococcus pyogenes* forekommer krydsresistens for high-level erythromycin A resistente stammer.

Effekt på oral og fækal flora

I et sammenlignende forsøg på raske forsøgspersoner viste telithromycin 800 mg daglig og clarithromycin 500 mg to gange daglig i 10 dage lignende og reversibel reduktion af oral og fækal flora. I modsætning til clarithromycin opstod imidlertid ingen resistente stammer af alfa-streptokokker i saliva ved behandling med telithromycin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter peroral administration absorberes telithromycin ganske hurtigt. En gennemsnitlig maksimal plasmakonzentration på 2 mg/l opnås indenfor 1-3 timer efter en gang daglig dosering af 800 mg telithromycin. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 57% efter en enkelt dosis på 800 mg. Absorptionsraten og -udbredelsen påvirkes ikke af fødeindtagelse, hvorfor Levviax tabletter kan gives uden hensyn til fødeindtagelse.

Gennemsnitlig minimum plasmakonzentration ved steady state på 0,04 og 0,07 mg/l nås indenfor 3-4 dage ved dosering én gang daglig af 800 mg telithromycin. Ved steady state er AUC ca. 1,5 gange højere end ved enkelt dosering.

Gennemsnitlige maksimum og minimum plasmakonzentrationer ved steady state hos patienter var $2,9 \pm 1,6$ mg/l (interval 0,02-7,6 mg/ml) og $0,2 \pm 0,2$ mg/l (interval 0,010-1,29 mg/l) under et terapeutisk 800 mg daglig dosis regime.

Fordeling

In-vitro proteinbindingen er ca. 60% til 70%. Telithromycin fordeles bredt i hele kroppen. Fordelingsvolumen er $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Hurtig fordeling af telithromycin i vævet resulterer i signifikant højere telithromycin koncentrationer i de fleste mål-væv end i plasma. De maksimale totale vævskoncentrationer i epitelomkranset væske, alveolære makrofager, bronchial mucosa, tonsiller og sinusvæv var henholdsvis $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg og $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. De totale vævskoncentrationerne 24 timer efter dosis i epitelomkranset væske, alveolære makrofager, bronchial mucosa, tonsiller, og sinusvæv var henholdsvis $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg og $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Den gennemsnitlig maksimum telithromycin koncentration i hvide blodlegemer var 83 ± 25 mg/l.

Metabolisme

Telithromycin udskilles primært fra leveren. Efter peroral administration udskilles 2/3 af en dosis som metabolitter og 1/3 uomdannet. Det primære cirkulerende stof i plasma er telithromycin. Den primære cirkulerende metabolit repræsenterer ca. 13% af telithromycin AUC, og har ringe antimikrobiel virkning sammenlignet med modersubstansen. Andre metabolitter blev påvist i plasma, urin og fæces og udgør mindre end eller er lig med 3 % af plasma AUC.

Telithromycin metaboliseres både af CYP450. isoenzymer og non-Cyp enzymer. Hoved CYP450 enzymet involveret i telithromycin metabolismen er CYP3A4. Telithromycin er CYP3A4 og CYP2D6 hæmmer men har ingen eller begrænset effekt på CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1.

Elimination

Efter peroral administration af radiomærket telithromycin genfindes 76 % af radioaktiviteten i fæces, og 17 % i urinen. Ca. 1/3 af telithromycin udskilles uomdannet, 20 % i fæces og 12 % i urin. Telithromycin viser moderat non-lineær farmakokinetik. Den non-renale clearance nedsættes når dosis forøges. Total clearance er ca. 58 ± 5 L/time efter intravenøs hvoraf den renale clearance er på 22 %. Telithromycin viser en trieksponential fjernelse fra plasma med en hurtig distributionshalveringstid på 0,17 time. Telithromycins overvejende eliminationshalveringstid er 2- 3 timer og den terminale halveringstid er ca. 10 timer ved en dosis på 800 mg en gang daglig.

Specielle grupper

-Nedsat nyrefunktion

I en multi dosis undersøgelse med 36 patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, blev en 1,4-fold stigning i $C_{max,ss}$, og en 2-fold stigning i AUC (0-24)_{ss} ved 800 mg multiple doser i gruppen med alvorlig nedsat nyrefunktion (CLCR < 30 mL/min) observeret sammenlignet med raske frivillige og en nedsat dosis Levviax anbefales (se pkt. 4.2.). Baseret på observerede data er en daglig dosis på 600 mg nogenlunde ækvivalent med den påvirkning som var målet observeret hos de raske frivillige. Baseret på simulations data, kan et alternativ dagligt dosis regime på 800 mg og 400 mg til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion nærme sig AUC (0-48 t) hos raske individer, som får 800 mg en gang daglig.

Dialyse effekt på telithromycins elimination blev ikke vurderet.

-Nedsat leverfunktion

I et enkelt dosis forsøg (800 mg) med 12 patienter og et fler dosis forsøg (800 mg) med 13 patienter med mild til alvorlig nedsat leverfunktion (Child Pugh Class A, B og C), var C_{max} , AUC og $t_{1/2}$ af telithromycin tilsvarende det, som blev opnået hos alders- og kønssammenlignelige raske personer. I begge forsøg blev observeret højere nyre elimination hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af begrænset erfaring med patienter med nedsat metabolisk kapacitet i leveren, bør Levviax anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (seogså pkt. 4.4).

-Ældre forsøgspersoner

Hos forsøgspersoner over 65 (median 75 år) var den maksimale plasmakonzentration og AUC for telithromycin øget 2 gange i forhold til unge raske voksne. Disse ændringer i farmakokinetikken førte ikke til dosisjustering.

-Børn

Telithromycins farmakokinetik hos børn under 12 år er endnu ikke undersøgt. I kliniske forsøgspopulationer omfatter farmakokinetikanalyser begrænsede data på pædiatriske patienter i alderen 13-17 år, hvilket viser at koncentrationen af telithromycin i denne aldersgruppe svarer til koncentrationer på patienter i alderen 18-40 år.

-Køn

Telithromycins farmakokinetik er ens for mænd og kvinder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gentagen dosis toksicitetsforsøg af 1, 3 og 6 måneders varighed med telithromycin udført på rotter, hund og aber viste at leveren var primær målet for toksicitet med stigninger i leverenzymen, og histologiske tegn på skader. Disse virkninger viste en tendens til regression efter behandlingsophør. Plasma ekspositioner baseret på frie fraktioner af det aktive stof, ved koncentrationer med ingen observerede bivirkninger, nås i interval på 1,6 til 13 gange den forventede kliniske eksposition.

Fosfolipidosis (intracellulær fosfolipid akkumulation), som påvirker flere organer og væv (f.eks. lever, nyre, lunger, tymus, milt, galdeblære, mesenteriale lymfekirtler, GI tragt) er observeret hos rotter og hunde som fik telithromycin i gentagne doser på 150 mg/kg/dag eller mere i en måned og 20 mg/kg/dag i 3-6 måneder. Denne administration svarer til et systemisk påvirkningsniveau af det frie aktive stof på henholdsvis mindst 9 gange det forventede niveau hos mennesker efter 1 måned og mindre end 1 gang det forventede niveau hos mennesker efter 6 måneder. Der var evidens for reversibilitet efter afbrydelse af behandlingen. Disse observationers betydning for mennesker er ukendt.

I lighed med nogle macrolider bevirkede telithromycin en QTc interval forlængelse hos hunde og på aktionspotentialets varighed hos kanin Purkinje fibre *in-vitro*. Virkningerne var åbenbare ved plasmakonzentrationer af det frie lægemiddel på 8 til 13 gange det forventede kliniske niveau..

Hypokaliæmi og kinidin havde additiv / supraadditiv virkninger *in-vitro* mens forstærkningen var åbenbar med sotalol. Telithromycin men ikke dets humane hovedmetabolitter havde inhibitorisk aktivitet på HERG og Kv1.5 kanaler.

Reproduktive toksicitetsforsøg viste nedsat cellemodning hos rotter og bivirkninger på befrugtningen. Ved høje doser var embryotoksiciteten åbenbar og en stigning i ufuldstændig ossifikation og skeletale anomalier sås. Forsøg på rotter og kaniner var inklusiv med hensyn til potentiale for teratogenicitet. Der er usikre tegn på bivirkninger på føtaludvikling ved høje doser.

Telithromycin og dets humane hovedmetabolitter var negative i forsøg på genotoksisk potentiale *in-vivo* og *in-vitro*. Der er ikke udført carcinogenicitetsforsøg med telithromycin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K25
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat

Filmovertæk:

Talkum
Macrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage (art og indhold)

Hvert blisterhul indeholder 2 tabletter.

Pakninger: 10, 14, 20 og 100 tabletter
Uigennemsigtig PVC/aluminiumsblisterpakning

Pakning på 5 x 2 tabletter
Uigennemsigtig PVC/aluminiumsblisterpakning, som perforeret "Unit dose" pakning

Muligvis vil ikke alle pakninger blive markedsført

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Aventis Pharma S:A
20, Avenue Raymond Aron
F-92160 ANTONY
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/192/001-005

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. juli 2001

Dato for første genregistrering: 9. juli 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse:

Aventis Pharma S.p.A.
Strada Statale No 17, km22
67019 Scoppito (L'Aquila)
Italien

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Indehaveren af denne markedsføringstilladelse skal indsende PSUR hver 6. måned.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levviax 400 mg filmovertukne tabletter
Telithromycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg telithromycin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
20 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter
5 x 2 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Aventis Pharma A/S
20. Avenue Raymond Aron
F-92160 ANTONY
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/192/001 10 tabletter
EU/1/01/192/002 14 tabletter
EU/1/01/192/003 20 tabletter
EU/1/01/192/004 100 tabletter
EU/1/01/192/005 5x2 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Levviav

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levviax 400 mg filmovertrukne tabletter
Telithromycin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Aventis Pharma S.A.

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot{nummer}

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

Levviax 400 mg filmovertrukne tabletter Telithromycin

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Levviax er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende Levviax
3. Hvordan De anvender Levviax
4. Hvilke mulige bivirkninger Levviax har
5. Hvordan De opbevarer Levviax
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD LEVVIAX ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Levviax tilhører den gruppe af lægemidler, der kaldes ketolider, en ny klasse af antibiotika beslægtet med makrolider. Antibiotika stopper væksten af bakterier, som er skyld i infektionen.

Levviax kan anvendes af voksne og unge på 12 år eller mere til behandling af infektioner forårsaget af bakterier, som lægemidlet virker imod. Hos unge på 12 år eller derover kan Levviax anvendes til behandling af infektioner i halsen. Hos voksne kan Levviax anvendes til behandling af infektioner i halsen, infektioner i bihulerne, infektioner i brystet hos patienter med længerevarende åndedrætsbesvær samt lungebetændelse.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE LEVVIAX

De bør ikke anvende Levviax:

- Hvis De lider af myasthenia gravis, en sjælden sygdom, som giver muskelsvaghed.
- Hvis De er allergisk (overfølsom) over for telithromycin, et af de øvrige makrolidantibiotika eller et af de øvrige indholdsstoffer i Levviax. Hvis De er i tvivl, kan De kontakte lægen eller apoteket.
- Hvis De tidligere har haft hepatitis og/eller gulsot samtidig med anvendelse af Levviax.
- hvis De tager lægemidler til regulering af blodets indhold af kolesterol eller andre lipider.
- hvis det er kendt, at De eller nogen i Deres familie har en sjælden abnormitet i elektrokardiogrammet, kaldet medfødt lang QT syndrome.
- hvis De tager anden medicin indeholdende et af de følgende indholdsstoffer:
 - Ergotamin eller dihydroergotamin (tabletter eller inhalator til migræne)
 - terfenadin eller astemizol (allergi problemer)
 - cisaprid (fordøjelsesproblemer)
 - pimozid (psykiske problemer)
- De bør ikke tage Levviax, hvis De har alvorlig nedsat nyrefunktion og/eller alvorlig nedsat leverfunktion, samtidig med anden medicin indeholdende et af de følgende indholdsstoffer:
 - Ketoconazol (behandling mod svamp)
 - medicin, som kaldes en protease hæmmer (HIV behandling)

Se også afsnittet: "Indtagelse af anden medicin".

Vær særlig forsigtig med at anvende Levviax:

- Hvis De tidligere har haft visse hjerteproblemer såsom coronar hjertesygdom, ventrikulære arytmier, bradykardi eller hvis De har haft visse unormale blodprøver som følge af medicinske tilstande som hypokaliaemia og hypomagnesaemia.
- Hvis De får alvorlig eller længerevarende og/eller blodig diarré medens eller efter at De har taget Levviax tabletter, skal De straks kontakte lægen, da de kan være nødvendigt at afbryde behandlingen. Dette kan være tegn på en maveinfektion (pseudomembranøs colitis), som kan opstå i forbindelse med antibiotika.
- Hvis De har en leversygdom.
- Hvis De oplever synsforstyrrelser (sløret syn, besvær med at se skarpt, dobbeltsyn).
- Hvis De oplever kortvarigt tab af bevidsthed (besvimelse).
- Levviax tabletter anbefales ikke til børn og unge under 12 år.

Se også afsnittene: ”De bør ikke tage Levviax,” ”Indtagelse af anden medicin” samt ”Bilkørsel og betjening af maskiner”.

Indtagelse af anden medicin

Visse typer medicin kan påvirke effekten af Levviax og omvendt

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

De bør ikke anvende Levviax samtidig med medicin indeholdende ergotamin eller dihydroergotamin tabletter eller ergotamin inhalatorer mod migræne, terfenadin eller astemizol mod allergi, cisaprid mod problemer med fordøjelsen og pimozid mod psykiatriske lidelser. De bør ikke anvende Levviax, hvis De tager visse lægemidler til at kontrollere niveauet af kolesterol eller andre lipider i blodet, såsom simvastatin.

Se også afsnittet ”De bør ikke anvende Levviax”.

Det er særlig vigtigt for Deres læge at vide, hvis De anvender lægemidler indeholdende phenytoin, carbamazepin (mod epilepsi), rifampicin (antibiotika), phenobarbital eller St John's urt, lægemidler som tacrolimus, cyclosporin og sirolimus (til organ transplantation), eller metoprolol (mod hjertelidelser) eller ritonavir, lægemiddel mod HIV.

Hvordan man tager Levviax sammen med mad og drikkevarer

De kan både tage Levviax med og uden mad..

Graviditet og amning

Hvis De er gravid skal De ikke tage Levviax tabletter, da Levviax tabletters sikkerhed ikke er tilstrækkelig klarlagt.

Hvis De ammer, skal De ikke tage Levviax tabletter.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Begrænset kørsel eller andre risikobetonede aktiviteter under behandling med Levviax. Hvis De har synsproblemer eller besvimer mens De tager Levviax, undlad at køre bil, betjene tunge maskiner eller påtag Dem farlige aktiviteter.

Indtagelse af Levviax tabletter kan give bivirkninger, så som synsforstyrrelser som kan nedsætte evnen til at udføre forskellige opgaver. Der er rapporteret sjældne tilfælde af forbigående bevidsthedstab (besvimelse), hvilke kan forudgås af vagus symptomer (utilpashed, mavegener) Disse symptomer kan forekomme så tidligt som efter den første dosis af Levviax.

3. HVORDAN DE TAGER LEVVIAX

Levviax bør altid tages i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er usikker.

Den sædvanlige varighed af behandlingen er 5 dage til infektioner i halsen, infektioner i bihulerne, infektioner i brystet hos patienter med længerevarende åndedrætsbesvær samt 7 til 10 dage til lungebetændelse.

Den anbefalede dosis af Levviax til voksne og børn på 12 eller derover er 800 mg en gang daglig, dvs. 2 tabletter á 400 mg en gang daglig.

Hvis De har svært nedsat nyrefunktion, skal De tage vekslende daglige doser på 800 mg (to tabletter på 400 mg) og 400 mg (en tablet på 400 mg), begyndende med dosis på 800 mg.

Tabletterne synkes hele med et glas vand.

Det er bedst at tage tabletterne på samme tid hver dag. Hvis det er muligt, bør De tage tabletterne umiddelbart inden sengetid for at mindske de mulige følgevirkninger såsom synsforstyrrelser samt tab af bevidsthed.

Hvis De tager mere Levviax end De bør

Hvis De ved et uheld kommer til at tage 1- tablet for meget, sker der formentlig ingen ting. Hvis De ved et uheld tager adskillige tabletter for meget, skal De kontakte lægen eller søge anden lægehjælp. Om muligt, skal De medbringe tabletterne eller æsken og vise denne til lægen.

Hvis De glemmer at tage Levviax

Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De tage denne hurtigst muligt. Hvis det er tæt på tidspunktet, hvor De skal tage Deres næste dosis, skal De springe den glemte dosis over, og tage den næste dosis til tiden.

Hvis De holder op med at tage Levviax

De skal tage hele tabletkuren, sådan som lægen har ordineret det., Det gælder også selv om De får det bedre, inden De er færdig med at tage alle tabletterne. Hvis De stopper med at tage tabletterne for tidligt, kan infektionen komme tilbage, eller Deres tilstand kan forværres.

Hvis De stopper med at tage tabletterne for tidligt, kan De også være med til at gøre bakterierne resistente over for medicinen.

Hvis De på grund af bivirkninger føler, at De er nødt til at stoppe med at tage Levviax, bør De spørge Deres læge til råds inden De tager næste dosis.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER LEVVIAX HAR

Som alle andre lægemidler kan Levviax forårsage bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger. De fleste er milde og forbigående men meget sjældne tilfælde af alvorlige leverreaktioner og leversvigt, inklusive dødelige tilfælde, har været rapporteret. Hvis De oplever en af følgende tilstande, skal De holde op med at tage Levviax, og omgående kontakte lægen:

- Overfølsomheds- og hudreaktioner som fx ansigtshævelse, generelle allergiske reaktioner, inklusive allergisk chok eller alvorlig sygdom i huden ledsaget af røde pletter og blærer
- Alvorlig, vedvarende eller blodig diarré ledsaget af mavesmerter eller feber, som kan være tegn på alvorlig maveinfektion som kan opstå i meget sjældne tilfælde i forbindelse med antibiotikabehandling
- Tegn eller symptomer på hepatitis (leverbetændelse)såsom gulfarvning af hud og øjne, mørk urin, kløe, tab af appetit eller mavesmerter.
- Forværring af en tilstand kaldet myastenia gravis, en sjælden sygdom som giver muskelsvaghed.

Ovennævnte alvorlige bivirkninger er usædvanlige (fra 1 ud af 1.000 til mindre end 1 ud af 100), sjældne (fra 1 ud af 10.000 til mindre end 1 ud af 1.000 patienter) eller meget sjældne (mindre end 1 ud af 10.000 patienter inklusive isolerede rapporter), men kan kræve omgående lægehjælp.

For de øvrige bivirkninger, som er anført nedenfor, er angivet en forventet hyppighed med hvilken de forventes at forekomme. Til dette formål er følgende frekvenser og benævnelser anvendt:

Den hyppigst forekommende bivirkning (10 eller flere ud af 100) med Levviac er diarré, sædvanligvis let og forbigående.

Øvrige bivirkninger som forekommer hyppigt (1 til 10 ud af 100 patienter) med Levviac er:

- Kvalme, opkastning, mavesmerter, flatulens (luft i maven), svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser, vaginal *Candida* infektion (svampeinfektion ledsaget af lokal kløe, brænden og hvidt udflåd), forhøjede leverenzymmer (kan afsløres ved blodprøve).

Usædvanlige eller sjældne bivirkninger (fra 1 ud af 10.000 til mindre end 1 ud af 100 patienter) som forekommer med Levviac er:

- Forstoppelse, anoreksi (tab af appetit), stomatitis (betændelse i munden), oral *Candida* infektion (svampeinfektion), hepatitis, udslæt, urticaria (nældefeber), pruritus (kløe), eksem, somnolens, søvnløshed, nervøsitet, , paræstesi (snurren i hænder og fødder), synsforstyrrelser (sløret syn, svært ved at fokusere, dobbeltsyn), blussen, forbigående bevidsthedstab (besvimelse), arytmi, bradykardi eller palpitationer (ændringer i hjertefrekvensen eller i EKG), hypotension (lavt blodtryk), eosinofili (forøgelse af visse hvide blodlegemer, påvist ved blodprøve).

Meget sjældne bivirkninger (mindre end 1 ud af 10.000 patienter) som kan forekomme med Levviac er:

Forstyrrelser i lugtesansen, muskelkramper.

Andre bivirkninger som kan forekomme med Levviac er:

Unormalt elektrokardiogram (EKG) også kaldet forlængelse af QT intervallet og betændt bugspytkirtel (pankreatitis).

Gennem erfaringer efter markedsføring er leversvigt blevet rapporteret (ukendt frekvens).

Hvis en af disse uønskede virkninger bliver generende, alvorlig, eller ikke forsvinder når behandlingen fortsættes, skal De kontakte Deres læge.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. HVORDAN DE OPBEVARER LEVVIAC

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Levviac efter den udløbsdato, som er angivet på pakningen.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg Deres apotek, hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Levviac indeholder

- Det aktive stof er telithromycin.
- De øvrige indholdsstoffer er: Mikrokrystallinsk cellulose, povidon K25, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, i tabletkernen og talkum, macrogol 8000, hypromellose 6 cp, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172) i filmovertrukket.

Produktets udseende og pakningsstørrelse

Levviac 400 mg tabletter er lys orange, aflange, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "H3647" på den ene side og "400" på den anden.

Levviax sælges i blisterpakninger. Der er 2 tabletter i hvert blisterhul. De får i pakninger med 10, 5x2, 14, 20 og 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen for Levviax er:

Aventis Pharma S.A.
20 Avenue Raymond Aron
F-92160 ANTONY
Frankrig

Levviax fremstilles af:

Aventis Pharma S.p.A.
Strada Statale No 17, km 22
I-67019 Scoppito (L'aquila)
Italien

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ.: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 541 46 00

España

sanofi-aventis, S.A.U.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

France

sanofi-aventis france
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel. +39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ.: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel.: +371 7 33 24 51

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Denne indlægsseddel blev senest godkendt